

Аналіз лікарських препаратів**Analysis of drugs**

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою

УДК 615.31'792'532-304.2.07

ЩОДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ СУБСТАНЦІЇ ГІПЕРТРИЛУ

©Л. І. Кучеренко

Запорізький державний медичний університет

НВО «Фарматрон»

Резюме: від наявності високоефективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судинної системи. Вищезазначене спонукало до створення принципово нового антиангінального та антигіпертензивного препарату оригінальної структури – гіпертрилу. Тому метою нашої роботи стала розробка методів стандартизації отриманої субстанції. На сьогодні велику увагу приділяють новим сучасним методам стандартизації субстанцій. В ході проведених досліджень розроблено методики стандартизації, а саме – ідентифікації та кількісного визначення вмісту субстанції гіпертрилу, які є чутливими, об'єктивними, надійними та відтворюваними. В подальшому розроблені методики якісного та кількісного визначення плануються ввести в МКЯ на субстанцію гіпертрилу.

Ключові слова: субстанція, гіпертрил, стандартизація, ідентифікація, неводне титрування.

Вступ. Зростання смертності та інвалідності від серцево-судинних захворювань – проблема не лише закладів охорони здоров'я, це – соціальна проблема всього суспільства. Відповідно, і шляхи вирішення цієї проблеми повинні бути загальнодержавними. Від наявності високоефективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судинної системи, а саме, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності. Тому розробка засобів лікування цих патологій серцево-судинної системи є актуальною задачею сучасної медицини і фармації [8, 10, 11, 12]. Згідно з рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів, важливими компонентами комплексної терапії серцевої недостатності, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, є наступні групи препаратів: β-адреноблокатори, інгібітори АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент) та діуретики. Найбільш ефективним вважається застосування β-адреноблокаторів останнього покоління [8, 10]. У зв'язку з вищесказаним, першочерговою задачею фармацевтичної і медичної науки є створення та удосконалення нових високоефективних і безпечних лікарських засобів, застосування яких сприяло б зменшенню ускладнень, а також покращенню якості та продовженню життя людини. Вищезазначене спонукало до створення принципово нового антиангінального та антигіпертензивного препарату оригінальної структури, який матиме мінімум побічних ефектів [1, 6, 7]. Співробітники кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» отримали

нову оригінальну сполуку – похідне 4-аміно-1,2,4-триазолу (препарат Гіпертрил). Гіпертрил – бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію – лікарський засіб, який проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості [6, 7]. З огляду на вищесказане, вважаємо необхідним та своєчасним розробити методики контролю якості (МКЯ) на отриману субстанцію. Тому метою нашої роботи стала розробка методів стандартизації субстанції гіпертрилу.

Методи дослідження. На сьогодні велику увагу приділяють новим сучасним методам стандартизації субстанцій [2, 3, 9]. З огляду на хімічну будову гіпертрилу (рис. 1) та методи її отримання було розроблено проект методики контролю якості (МКЯ) на субстанцію [5].

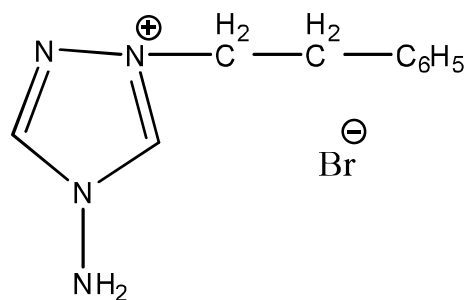


Рис. 1. Структурна формула гіпертрилу.

При розробці МКЯ ми спиралися на новітні та сучасні методи стандартизації, запропоновані Державною Фармакопеею України (ДФУ) та міжнародною Європейською Фармакопеею [3,9]. Згідно з їх вимогами до специфікації на субстанцію гіпертрилу вне-

сено такі показники: опис, розчинність, температура плавлення, прозорість розчину, кольоровість, рН, супровідні домішки, залишкова кількість органічних розчинників (2-пропанол), важкі метали, сульфатна зола, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. В даній роботі ми розглянемо деякі з них, а саме ідентифікацію та кількісне визначення гіпертрилу.

Результати й обговорення. З огляду на хімічну будову гіпертрилу (рис. 1), для ідентифікації субстанції запропоновано провести характерну реакцію (С) на бромід-іон, а саме – з розчином хлораміну, у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу (хлороформний шар забарвлюється у жовто-бурий колір) [3]. Крім того, з огляду на сучасні методи стандартизації, зокрема ідентифікації, запропоновано визначати відповідність ІЧ-спектра субстанції ІЧ-спектра фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) та внести до МКЯ у розділ «Ідентифікація» наступне: інфрачервоний спектр поглинання субстанції, попередньо висушеної до постійної маси, в умовах, вказаних у розділі «Втрата в масі при висушуванні», одержаний у дисках з *калію бромідом* (1 мг субстанції в 200 мг *калію броміду*) в ділянці від 4000 до 400 cm^{-1} має відповідати спектру фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ), що додається [3]. Зразок спектра ФСЗ броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-

триазолія (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна) наведено на рисунку 2.

Наступним завданням стала розробка методів кількісного визначення субстанції гіпертрилу. З огляду на вимоги діючої ДФУ, більшість субстанцій органічної природи, які мають лужні або кислотні властивості, кількісно визначають методом неводного титрування, що і було нами запропоновано [4, 3, 9]. По-перше, вивчено можливість титрування субстанції гіпертрилу 0,1 М розчином кислоти хлорної з використанням внутрішнього індикатора та визначенням точки еквівалентності потенціометрично. Як розчинник ми використовували оцтову кислоту безводну. В результаті дослідження було встановлено, що субстанція розчинна в оцтовій кислоті безводній тільки при тривалому нагріванні. Отримувані результати були задовільними і коливалися в межах від 98,5 до 101 %. Але, спираючись на кількість часу, який потрібно на проведення одного аналізу, вважаємо, що ця методика є недоцільною. Щоб зменшити тривалість часу аналізу субстанції гіпертрилу запропоновано попередньо розчиняти наважку в мурашиній кислоті безводній, а далі – додавати оцтову кислоту безводну. В ході аналізу субстанції гіпертрилу за цією методикою отримано нестабільні результати в

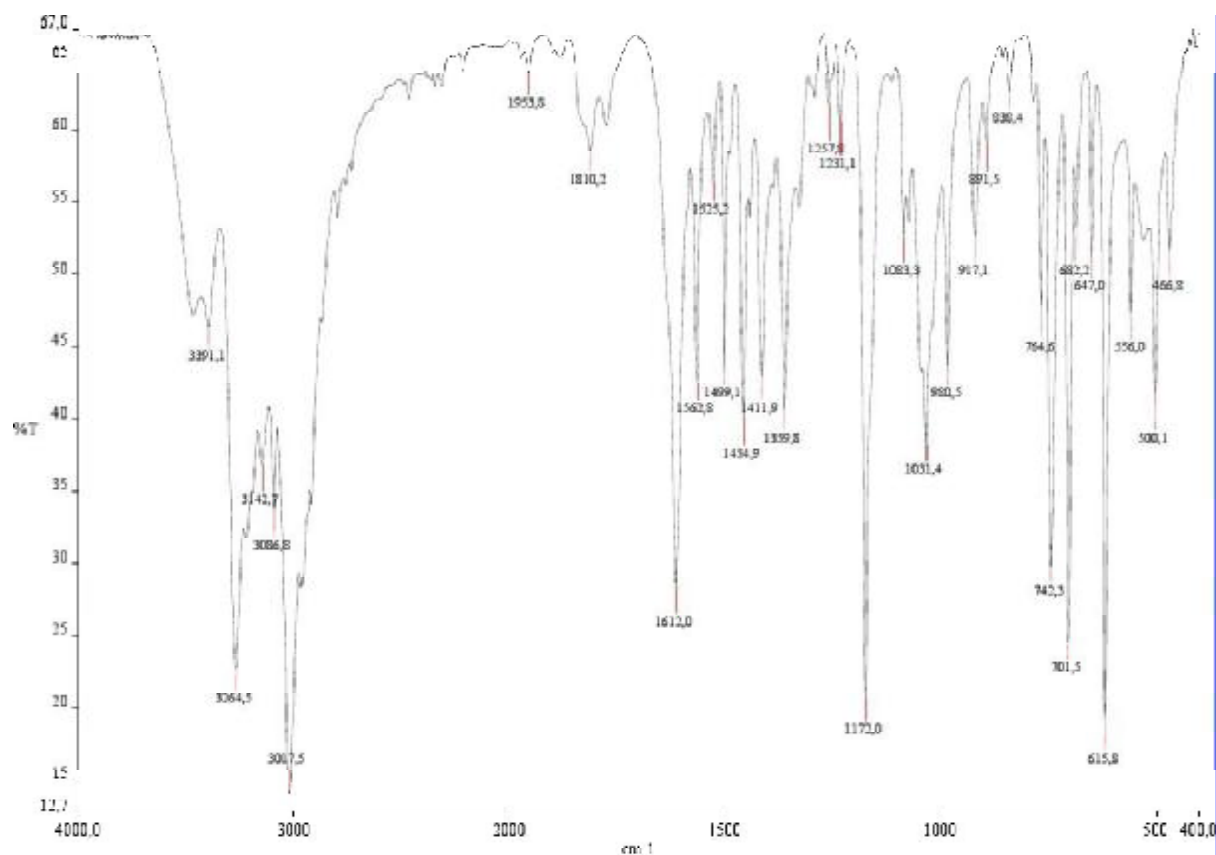


Рис. 2. Зразок спектра фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) броміду 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолія.

межах від 94 до 99,5 %. В подальших дослідженнях ми як розчинник застосували суміш мурашиної кислоти безводної з оцтовим ангідридом. Як індикатор використовували кристалічний фіолетовий, а також випробовували можливість встановлення точки еквівалентності потенціометричним методом [4]. При використанні внутрішнього індикатора виникали труднощі, в зв'язку з тим, що перехід забарвлення був нечітким. Тому запропоновано встановлювати точку еквівалентності потенціометрично. В ході аналізу отримано стабільні результати, а час аналізу було скорочено майже втричі.

Методика кількісного визначення. Близько 0,2000 г субстанції (точна наважка), попередньо висушеної до постійної маси, розчиняють у 2 мл мурашиної кислоти безводної, додають 40 мл оцтового ангідриду і титрують 0,1 М розчином кислоти хлорної, кінець титрування визначають потенціометрично.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної відповідає 26,92 мг $C_{10}H_{13}BrN_4$.

Вміст гіпертрилу у відсотках розраховують за формулою:

$$X\% = \frac{(V_1 - V_k) \times T \times K_n \times 100\%}{m},$$

де V_1 – об'єм титранта, витраченого на титрування наважки, мл;

V_k – об'єм титранта, витраченого на контрольний дослід, мл;

T – титр 0,1 М розчину кислоти хлорної по гіпертрилу;

K_n – коефіцієнт поправки кислоти хлорної;

m – наважка гіпертрилу, г.

Результати аналізу шести серій субстанції гіпертрилу методом неводного титрування наведено в таблиці 1.

Згідно з результатами, наведеними в таблиці 1, можна зробити висновок, що розроблена нами методика визначення кількісного вмісту субстанції гіпертрилу методом неводного титрування є зручною та простою у виконанні, точною, відтворюваною та відповідає всім вимогам Державної фармакопеї та міжнародним стандартам.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення субстанції гіпертрилу методом неводного титрування

Сполука	Серія	Наважка, г	V, мл	V_k , мл	K_n	Вміст, %	Статистична обробка
Гіпертрил	010213	0,1967	7,90	0,60	1,0000	99,90	$\bar{X} = 99,93333$ $S^2 = 0,015667$ $S = 0,125167$ $\Delta X = 0,125193$
Гіпертрил	020213	0,2016	8,10	0,60	1,0000	100,15	
Гіпертрил	010713	0,1995	8,00	0,60	1,0000	99,85	
Гіпертрил	020713	0,1992	8,00	0,60	1,0000	100,00	
Гіпертрил	030713	0,2048	8,20	0,60	1,0000	99,90	
Гіпертрил	CZLGip-010614	0,1996	8,00	0,60	1,0000	99,80	

Висновки. В ході проведених досліджень розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення вмісту субстанції гіпертрилу методом неводного титрування, які є чутливими, об'єктивними, надійними та відтворюваними.

У подальшому розроблені нами методики якісного та кількісного визначення субстанції гіпертрилу планується ввести в МКЯ на субстанцію гіпертрилу.

Література

1. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового β -адреноблокатора с НО-миметическим эффектом «Гипертрил» на модели инфаркта миокарда / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Ю. А. Волчик [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 4–5 (40) – С. 11–16.
2. Георгиевский Г. В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола / Г. В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–69.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-

експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х., 2001. – 672 с.

4. Розробка оптимальної методики визначення кількісного вмісту тіотриазоліну / Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк, Л. І. Шаповалова [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 48–50.

5. Взаимодействия анион-π-система в кристаллах бромида 4-амино-1-(β-фенилэтил)-1,2,4-триазолия / С. В. Шишкина, Р. И. Зубатюк, Л. И. Кучеренко [и др.] // Известия академии наук. Серия Химическая. – 2013. – № 8. – С. 1900–1906.

6. Патент 2532394 Российская Федерация. МПК

A61K31/4196 (2006.01) A61P9/10 (2006.01) A61P43/00 (2006.01). Применение бромиды 1-(бета-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитрооксидергической системы органов-мишеней при гомоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения / И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, И. С. Чекман и др. ; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2013148306; заявл. 29.10.2013, опубл. 10.11.2014.
7. Патент 84351 Україна. МПКА61K 31/41 (2006.01), A61P 9/10 (2006.01). Застосування бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітрооксидергічної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Чекман І. С. та ін.;

заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а201212500. Заяв. 02.11.2012, опубл. 25.10.2013.
8. Метаболитотропные препараты / [И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др.]. – Запорожье, 2007. – 304 с.
9. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857
10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey: Humana Press, 2011. – 308 p.
11. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletchers [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 358. – P. 1887–1888.
12. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease / A. Coca // Eur. Heart J. – 2010. 5 (Suppl). – P. 19–25.

О СТАНДАРТИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ ГИПЕРТРИЛА

Л. И. Кучеренко

*Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон»*

Резюме: от наличия высокоэффективных конкурентоспособных лекарственных средств отечественного производства зависит эффективность оказания медицинской помощи населению Украины. Особенно это касается лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вышеупомянутое побудило к созданию принципиально нового антиангинального и антигипертензивного препарата оригинальной структуры – гипертрила. Поэтому целью нашей работы стала разработка методов стандартизации полученной субстанции. В настоящее время большое внимание уделяют новым, современным методам стандартизации субстанций. В ходе проведенных исследований нами разработаны методики стандартизации, а именно – идентификации и количественного определения субстанции гипертрила, которые являются чувствительными, объективными, надежными и воспроизводимыми. В дальнейшем разработанные методики качественного и количественного определения планируется ввести в МКК на субстанцию гипертрила.

Ключевые слова: субстанция, гипертрил, стандартизация, идентификация, неводное титрование.

ON THE STANDARDIZATION OF HYPERTRIL SUBSTANCE

L. I. Kucherenko

*Zaporizhian State Medical University
SPC «Pharmatron»*

Summary: efficiency of health care service in Ukraine depends on the presence of highly effective competitive drugs of domestic production. Especially it concerns drugs used for treating of cardiovascular diseases. All about mentioned urge to develop perfectly new antianginal and antihypertensive remedy of original structure – Hypertril. Thus, the aim of this investigation is the development of standardization methods for received substance. At present time much attention is paid to new modern methods of standardization of substances. During performed investigation we worked out standardization methods namely identification and quantitative determination of Hypertril substance which are sensitive, objective, reliable and reproducible. Further worked out methods of qualitative and quantitative determination are planned to introduce into QCM for Hypertril substance

Key words: substance, Hypertril, standardization, identification, nonaqueous titration.

Отримано 08.04.2015